

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 June 2001 (20.06.01)	
International application No. PCT/JP99/05217	Applicant's or agent's file reference KP-9909-PCT
International filing date (day/month/year) 24 September 1999 (24.09.99)	Priority date (day/month/year)
Applicant MURAKAMI, Koji et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

04 April 2001 (04.04.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Maria Kirchner Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/21181 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/675 (74) 代理人: 弁理士 箕浦 清(MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP99/05217
- (22) 国際出願日: 1999 年 9 月 24 日 (24.09.1999) (81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村上浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒329-0111 栃木県下都賀郡野木町丸林386-2 プレシオン野木ハイライズ704 Tochigi (JP). 井出智広 (IDE, Tomohiro) [JP/JP]; 〒306-0023 茨城県古河市本町1-2-1 ライオンズマンション407 Ibaragi (JP). 望月利郎 (MOCHIZUKI, Toshiro) [JP/JP]; 〒340-0203 埼玉県北葛飾郡鷺宮町桜田3丁目7番2-304号 Saitama (JP). 門脇 孝 (KADOWAKI, Takashi) [JP/JP]; 〒215-0023 神奈川県川崎市麻生区片平3-16-14 Kanagawa (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PPAR  $\alpha$  AND PPAR  $\gamma$  INHIBITORS(54) 発明の名称: PPAR  $\alpha$  及び PPAR  $\gamma$  の阻害物質

(57) Abstract: Highly novel drugs efficacious against diseases in association with glycometabolism and lipid metabolism have been created by finding inhibitors or antagonists to PPAR  $\alpha$  and PPAR  $\gamma$ . Use of fatty acid coA thioesters, which have been found out as peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)  $\alpha$  and  $\gamma$  inhibitors, in evaluating drugs and utilization thereof in drugs.

(57) 要約:

WO 01/21181 A1

本発明は P P A R  $\alpha$  並びに P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質あるいはアンタゴニストを見出すことにより、糖代謝、脂質代謝関連疾患における極めて新規性の高い医薬品を創製したもので、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (以下 P P A R) の  $\alpha$  及び  $\gamma$  に対する阻害活性物質として見出された脂肪酸 C o A チオエステルの医薬品評価への使用とそれらの医薬品への用途に関する。

## 明 細 書

P P A R  $\alpha$  及び P P A R  $\gamma$  の阻害物質

## 技術分野

本発明は、ヘルオキシゾーム増殖薬活性化受容体（以下 P P A R）の  $\alpha$  及び  $\gamma$  に対する阻害活性物質として見出された脂肪酸 C o A チオエステルの医薬品評価のための使用および脂肪酸 C o A チオエステルの医薬品への用途に関する。

## 背景技術

ヘルオキシゾーム増殖薬活性化受容体（P P A R）は C 末端側のリガンド結合領域にリガンドが結合することで活性化される転写因子であり、グルココルチコイド、エストロジェン、サイロキシン及びビタミン D をリガンドとする核内受容体のスーパーファミリーのひとつである（Keller H. ら：Trends Endocrinol Metab (1993) 4, 291-296）。これまで P P A R としては  $\alpha$  型、 $\gamma$  型、及び  $\delta$  型）の 3 種のアイソフォームが同定されており、それぞれ発現組織と機能が異なっている（Braissant O. ら：Endocrinology (1996) 137, 354-366）。P P A R  $\alpha$  は肝臓、腎臓、心臓などの脂肪酸の異化能力の高い組織に高発現している。P P A R  $\gamma$  はプロモーターの選択により N 末端側が異なる 2 種のアイソフォームとして P P A R  $\gamma$  1 と P P A R  $\gamma$  2 に 2 分される。P P A R  $\gamma$  1 は比較的広範な組織に、P P A R  $\gamma$  2 は主に脂肪組織に高度に発現している。P P A R  $\delta$  は広範な組織に分布している。

P P A R  $\alpha$  は肝臓中の細胞質に存在するアシル C o A シンターゼ、ミトコンドリアに存在するアシル C o A デヒドロゲナーゼや H M G

ーC o A シンターゼ、及びペルオキシゾームに存在するアシルC o A オキシダーゼなどの脂質異化系に関与するキー酵素のプロモーター領域に結合する (Schoonjans K. ら: J Lipid Res (1996) 37, 907-925)。P P A R  $\alpha$  欠損マウスの解析からP P A R  $\alpha$  は飢餓状態でのエネルギー獲得、即ち肝臓における脂肪酸の酸化及びケトン体の生成に重要な役割を担っていると考えられている (Kersten S. ら: J Clin Invest (1999) 103, 1489-1498)。

一方、P P A R  $\gamma$  2 は脂肪細胞の分化誘導に深く関わっていることが知られている (Forman BM et al: Cell (1995) 83, 803-812)。トログリタゾン、ロシグリタゾン (BRL-49,653) 及びピオグリタゾンなどのチアゾリジンジオン誘導体は糖尿病の一つの成因であるインスリン抵抗性を解除するというユニークな作用を有する新しいタイプ2型糖尿病治療薬であるが、近年、それらの薬物はP P A R  $\gamma$  に対するアゴニストであることが明らかにされた (Lehmann JM et al: J Biol Chem (1995) 270, 12953-12956)。P P A R  $\gamma$  は生体におけるエネルギー貯蔵に重要な役割を担っていると考えられている。しかし、P P A R  $\delta$  の機能は $\alpha$ 型や $\gamma$ 型に比べてあまりよく解っていない。

上述のように、P P A R に対するアゴニストにはグリタゾン系統の薬物が良く知られている。また天然あるいは内因性に産生される飽和・不飽和脂肪酸、ある種のエイコサノイド、及び酸化脂肪酸等がP P A R に対するアゴニストであることも報告されている (Forman BM ら: Proc Natl Acad Sci USA (1997) 94, 4312-4317)。

一方、P P A R に対する阻害物質やアンタゴニストについては、ほとんど知られていないのが現状である。わずかに、2, 4-チアゾリジンジオン誘導体がP P A R  $\gamma$  のアンタゴニストとして知られているに過ぎない (Oberfield J.L. ら: Proc Natl Acad Sci USA (1999))

96,6102-6106.)。

P P A R  $\gamma$  のアンタゴニストの用途としては抗肥満薬への応用が開示されているが (W097/10813)、アンタゴニスト物質の発見には至っていない。

さらに、P P A R  $\alpha$  の阻害物質あるいはアンタゴニストに至っては全く知られていない。

これまで天然あるいは内因性物質の中においてさえも P P A R  $\gamma$  及び P P A R  $\alpha$  に対するアンタゴニストは発見されていなかった。

本発明の目的は、P P A R  $\alpha$  並びに P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質あるいはアンタゴニストを見出すことにより、糖代謝、脂質代謝関連疾患における極めて新規性の高い医薬品を創製することである。

#### 発明の開示

本発明者らは、インスリン抵抗性の発現における P P A R の関与の研究を行っていたところ、驚くべきことに脂肪酸の代謝物であるある種の脂肪酸 CoA チオエステル体が P P A R  $\alpha$  並びに P P A R  $\gamma$  に対して阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、P P A R  $\alpha$  及び P P A R  $\gamma$  に対するデュアルアゴニストである K R P -297 (Murakami K ら: Diabetes (1998) 47, 1841-1847) のトリチウム標識体を用いた置換結合実験により、種々の脂肪酸 C o A チオエステルが P P A R  $\alpha$  及び P P A R  $\gamma$  のリガンド領域に良好に結合することが見出され、 $\alpha$ 、 $\gamma$  両受容体のリガンドであることが判明した。

更に、P P A R  $\alpha$  及び P P A R  $\gamma$  のリガンド領域とステロイドレセプター コアクチベーター (S R C - 1) の複合体形成能に対し脂肪酸 C o A チオエステルは用量依存的に結合活性を阻害した。これにより、脂肪酸 C o A チオエステルは P P A R  $\alpha$  及び P P A R  $\gamma$  の阻

害物質であることを明らかにした。

本発明によれば脂肪酸 C o A チオエステルを P P A R  $\alpha$  並びに P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質あるいはアンタゴニストとして医薬創製の探索、評価手段として使用することができ有用である。

即ち、P P A R  $\alpha$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 C o A チオエステルを医薬創製に使用でき、また P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 C o A チオエステルを医薬創製に使用できることである。

更には、脂肪酸 C o A チオエステルそのものを医薬品として用いることも可能である。医薬の分野としては、

#### 1) P P A R $\alpha$ アンタゴニストとしての使用

重度糖尿病、主に 1 型糖尿病ではしばしば急性合併症として糖尿病性ケトアシドーシスが起こることが知られている。糖尿病性ケトアシドーシスは臨床的には脱水、意識障害、血圧の低下、頻脈、呼吸促進、クスマウル大呼吸、呼気のアセトン臭を呈する (Keller U ら: Diabetologia (1986) 29, 7-77)。P P A R  $\alpha$  は肝臓において脂肪酸の酸化及びケトン体の生成に重要な役割を担っていることから、P P A R  $\alpha$  アンタゴニストはそれらを抑制することができ、糖尿病性ケトアシドーシスの治療に有用であると期待される。

#### 2) P P A R $\gamma$ としてのアンタゴニストとしての使用

肥満は糖尿病、高脂血症、高血圧、及び虚血性心疾患などの危険因子であり、その予防・治療は临床上極めて重要な課題である。P P A R  $\gamma$  は脂肪細胞の分化に重要な役割を担っている。実際に、P P A R  $\gamma$  アゴニストであるチアゾリジンジオン誘導体は脂肪細胞の

分化誘導作用を有しており、脂肪細胞の数や脂肪組織の重量を増加させることが報告されている(Piet De Vos ら: J Clin Invest (1996) 98, 1004-1009)。チアゾリジンジオン誘導体は糖尿病治療薬としての有用性をもっている反面で、脂肪細胞の分化を誘導することから肥満を助長する可能性も危惧されている。また、抗肥満因子として知られるレプチンの発現レベルがチアゾリジンジオン誘導体の投与により低下することも報告されている(Zhang E ら: J Biol Chem (1996) 271, 9455-9459)。これらの背景から、PPAR $\gamma$ アンタゴニストは脂肪細胞の分化を抑制することと同時にレプチンの発現レベルを上昇させることで、抗肥満薬としての可能性が期待される。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

#### 実施例 1. PPAR $\alpha$ とPPAR $\gamma$ に対する結合能の測定:

PPAR $\alpha$ とPPAR $\gamma$ に対するデュアルアゴニストであるKRP-297のトリチウム標識体(Murakami K ら: Diabetes (1998) 47, 1841-1847)を用いた置換結合実験を行った。6コピーのヒスチジンをヒト型PPAR $\alpha$ 及びPPAR $\gamma$ のリガンド結合領域のN末端側に付加した蛋白(6x His-hPPARs LBD)をそれぞれ大腸菌に発現させ、ニッケルカラムにて精製した。6x His-hPPARs LBD 蛋白と 100 nM[3H]KRP-297 (27Ci/mmol)を 50 mM KCl, 10 mM ジチオスレイトールを含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液(pH7.4)中で試験化合物(脂肪酸 CoAチオエステル、シグマ製)の存在下、非存在下で 25°C、30 分間、インキュベートした。その後、セファデックス G25 カラムにて蛋白に結合した[3H]KRP-297 を分離し、放射能を液体シンチレーション

カウンターにて測定した。

PPAR $\gamma$ に対する結合活性の対照薬として BRL-49,653 (Willson TM ら : J Med Chem (1996) 39, 665-668) および 15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ -プロスタグランジン J<sub>2</sub> (Cayman Chemical Co.) を、PPAR $\alpha$  に対する結合活性の対照薬として 8(S)-ヒドロキシエイコサテトラエノイン酸 (Cayman Chemical Co.) を用いた。

この結果、ミリスチン酸 CoA、パルミチン酸 CoA、ステアリン酸 CoA、オレイン酸 CoA、リノール酸 CoA および アラキドン酸 CoA のチオエステルが PPAR $\alpha$  及び PPAR $\gamma$  のリガンドであることが判明した(表 1)。

[ 表 1 ]

PPAR リガンド結合領域に対する脂肪酸 CoA の結合

	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$
BRL-49,653		99%
15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ -プロスタグランジン J <sub>2</sub>		93%
8(S)-ヒドロキシエイコサテトラエノイン酸	99%	
ミリストイル CoA	70%	45%
パルミトイル CoA	83%	72%
ステアロイル CoA	94%	89%
オレイル CoA	95%	52%
リノレオイル CoA	92%	59%
アラキドニル CoA	54%	46%

データは3回の実験の平均値±標準誤差を表す

実施例 2 . PPARs LBD-SRC-1 複合体形成能の測定 ;

LXXLL モチーフを 2 コピー含む SRC-1 の [35S] メチオニン標識体を

in vitro にて調製した (TNT®、プロメガ社、Madison、WI)。上記作製した 6x His-hPPARs LBD 蛋白を 50 mM KCl, 1 mM ジチオスレイトール及び 0.1%牛血清アルブミンを含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH7.4) 中で試験化合物の存在下、非存在下で 4°C、60 分間、インキュベートした。その後、2 mg の抗 6x His 抗体 (QIAGEN 社、Germany) を加え、4°C、60 分間、インキュベートした。引き続き 20 ml のブロテイン G セファロース (ファルマシア・バイオテック社、Sweden) を加え、4°C、60 分間、インキュベートした。遠心にて 3 回洗浄した後、ブロテイン G セファロースを 20 ml の SDS-サンプルバッファーにて溶解し、20% SDS-PAGE、その後オートグラフィーにて [<sup>35</sup>S]SRC-1 を検出した。

この結果、リノール酸 CoA チオエステルは PPAR  $\alpha$  のリガンドである KRP-297 およびリノール酸による SRC-1 の複合体形成を用量依存的に阻害し、また PPAR  $\gamma$  のリガンドである BRL-49653 およびリノール酸による SRC-1 の複合体形成を用量依存的に阻害した (表 2)。

[表 2]

PPAR リガンド結合領域と SRC1 の複合体形成に対する  
脂肪酸 CoA による阻害

			ヒト PPAR $\alpha$		ヒト PPAR $\gamma$	
			KRP-297	リノレン酸	BRL-49,653	リノレン酸
			30 $\mu$ M	30 $\mu$ M	30 $\mu$ M	30 $\mu$ M
リノレオイル CoA	0 $\mu$ M		6.1 $\pm$ 1.7	5.3 $\pm$ 1.9	4.8 $\pm$ 0.7	4.5 $\pm$ 0.7
リノレオイル CoA	3 $\mu$ M		5.5 $\pm$ 1.5	6.1 $\pm$ 2.2	4.9 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 0.3
リノレオイル CoA	10 $\mu$ M		4.4 $\pm$ 0.8	2.4 $\pm$ 0.8	4.8 $\pm$ 1.9	2.7 $\pm$ 1.1
リノレオイル CoA	30 $\mu$ M		1.4 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.8

リノレオイル CoA	100 $\mu$ M	0.9 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.4
------------	-------------	---------------	---------------	---------------	---------------

データは3回の実験の平均値  $\pm$  標準誤差を表す

#### 産業上の利用可能性

インスリン抵抗性の発現における PPAR の関与の研究を行っていたところ、脂肪酸の代謝物である種の脂肪酸 CoA チオエステル体が PPAR  $\alpha$  並びに PPAR  $\gamma$  に対して阻害作用を有することを見出した。

この結果、PPAR  $\alpha$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリスチイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 CoA チオエステルを医薬創製に使用でき、また PPAR  $\gamma$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリスチイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 CoA チオエステルを医薬創製に使用できることである。

更には、脂肪酸 CoA チオエステルそのものを糖代謝、脂質性代謝関連疾患に関わる医薬品として用いることも可能である。

## 請求の範囲

1. PPAR $\alpha$ に対する阻害物質としての脂肪酸C $\alpha$ チオエステルの使用。
2. PPAR $\gamma$ に対する阻害物質としての脂肪酸C $\alpha$ チオエステルの使用。
3. PPAR $\alpha$ に対する阻害物質として脂肪酸基がミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである請求項1記載の脂肪酸C $\alpha$ チオエステルの使用。
4. PPAR $\gamma$ に対する阻害物質として脂肪酸基がミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである請求項2記載の脂肪酸C $\alpha$ チオエステルの使用。
5. 脂肪酸C $\alpha$ チオエステルを含有することを特徴とする糖尿病性ケトアシドーシス治療剤。
6. 脂肪酸C $\alpha$ チオエステルを含有することを特徴とする肥満治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/675

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/675

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jennifer L. Oberfield, et.al, 'A peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ ligand inhibits adipocyte differentiation', Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.96, (May 1999), pp.6102-6106	1-6
A	WO, 97/10813, A1 (Ligand Pharmaceuticals Inc.), 27 March, 1997 (27.03.97), especially, Claims & EP, 788353, A1	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 December, 1999 (17.12.99)Date of mailing of the international search report  
28 December, 1999 (28.12.99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>1</sup> A61K31/675		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>1</sup> A61K31/675		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Jennifer L. Oberfield, et. al, 'A peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ ligand inhibits adipocyte differentiation', Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.96, (May 1999), p.6102-6106	1-6
A	WO, 97/10813, A1 (リガンド ファーマシューティカルズ インコーポレーティッド), 27. 3月. 1997 (27. 03. 97), 特に特許請求の範囲 & EP, 788353, A1	1-6
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	17. 12. 99	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ
		4 C 9 4 5 4 電話番号 03-3581-1101 内線 3450

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 08 JUN 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 KP-9909-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/05217	国際出願日 (日.月.年) 24.09.99	優先日 (日.月.年) . . .
国際特許分類 (IPC) Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/675		
出願人 (氏名又は名称) 杏林製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 04.04.01	国際予備審査報告を作成した日 28.05.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ	4 C 9 4 5 4
電話番号 03-3581-1101 内線 3451		

## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	1-6	有
請求の範囲		無

進歩性(IS)

請求の範囲	1-6	有
請求の範囲		無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-6	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

請求の範囲1-4に記載される脂肪酸C<sub>18</sub>Aチオエステルの使用、請求の範囲5, 6に記載される脂肪酸C<sub>18</sub>Aチオエステルを含有する治療剤は、国際調査報告に列記されたいずれの文献にも記載されておらず、当業者にとって自明なものでもない。

97  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KP-9909-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/05217	International filing date (day/month/year) 24 September 1999 (24.09.99)	Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/675		
Applicant KYORIN PHARMACEUTICALS CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 04 April 2001 (04.04.01)	Date of completion of this report 28 May 2001 (28.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05217

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05217

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

None of the documents cited in the international search report describes the use of the fatty acid CoA thioesters set forth in Claims 1-4, or a medicinal agent containing the fatty acid CoA thioesters set forth in Claims 5 and 6, and these matters are not obvious to persons skilled in the art.